

WO9842699

Title:
4-TETRAHYDROPYRIDYLPYRIMIDINE DERIVATIVES

Abstract:

4-Tetrahydropyridylpyrimidine derivatives of general formula (I); and medicinally acceptable salts thereof, wherein Ar is phenyl optionally substituted with one to three groups selected from among halogeno, C1-C5 alkyl, C1-C5 alkoxy and trifluoromethyl, thienyl or furanyl; R¹ is hydrogen, C1-C5 alkyl or amino optionally substituted with one or two C1-C5 alkyl groups; R² is C1-C5 alkyl, C4-C7 cycloalkylalkyl, C2-C5 alkenyl or C2-C5 alkynyl; and X¹, X²; and X³; are each independently hydrogen, halogeno, C1-C5 alkyl, C1-C5 alkoxy, C1-C5 alkylthio or amino optionally substituted with one or two C1-C5 alkyl groups. These compounds are efficacious against diseases in which CRF is believed to be concerned, for example, melancholia, anxiety, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's chorea, eating disorder, hypertension, digestive diseases, drug dependence, epilepsy, cerebral infarction, cerebral ischemia, cerebral edema, head injury, inflammation, immunologic diseases and so on.



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

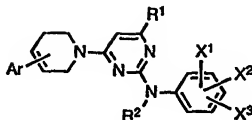
<p>(51) 国際特許分類6 C07D 401/04, A61K 31/505</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/42699</p> <p>(43) 国際公開日 1998年10月1日(01.10.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/01330</p> <p>(22) 国際出願日 1998年3月25日(25.03.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/72899 1997年3月26日(26.03.97) JP 特願平9/338439 1997年12月9日(09.12.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大正製薬株式会社 (TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 Tokyo, (JP)</p>		<p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 中里篤郎(NAKAZATO, Atsuro)[JP/JP] 熊谷利仁(KUMAGAI, Toshihito)[JP/JP] 大久保武利(OKUBO, Taketoshi)[JP/JP] 相部 泉(AIBE, Izumi)[JP/JP] 田中英雄(TANAKA, Hideo)[JP/JP] 茶木茂之(Chaki, Shigeyuki)[JP/JP] 奥山 茂(OKUYAMA, Shigeru)[JP/JP] 富沢一雪(TOMISAWA, Kazuyuki)[JP/JP] 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 北川富造(KITAGAWA, Tomizo) 〒170-8633 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社 特許部 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AU, CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54)Title: 4-TETRAHYDROPYRIDYLPYRIMIDINE DERIVATIVES

(54)発明の名称 4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体

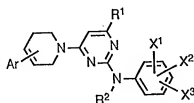
(57) Abstract

4-Tetrahydropyridylpyrimidine derivatives of general formula (I); and medicinally acceptable salts thereof, wherein Ar is phenyl optionally substituted with one to three groups selected from among halogeno, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy and trifluoromethyl, thienyl or furanyl; R¹ is hydrogen, C₁-C₃ alkyl or amino optionally substituted with one or two C₁-C₃ alkyl groups; R² is C₁-C₃ alkyl, C₄-C₇ cycloalkylalkyl, C₂-C₃ alkenyl or C₂-C₃ alkynyl; and X¹, X² and X³ are each independently hydrogen, halogeno, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃ alkoxy, C₁-C₃ alkylthio or amino optionally substituted with one or two C₁-C₃ alkyl groups. These compounds are efficacious against diseases in which CRF is believed to be concerned, for example, melancholia, anxiety, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's chorea, eating disorder, hypertension, digestive diseases, drug dependence, epilepsy, cerebral infarction, cerebral ischemia, cerebral edema, head injury, inflammation, immunologic diseases and so on.



(1)

式



(式中、Arはハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基及びトリフルオロメチル基から選択された1～3個で置換されたフェニル基、フェニル基、チエニル基又はフラニル基を示し、R¹は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、アミノ基又は1若しくは2個の炭素数1～5のアルキル基で置換されたアミノ基を示し、R²は炭素数1～5のアルキル基、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基又は炭素数2～5のアルキニル基を示し、X¹、X²及びX³は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～5のアルキルチオ基、アミノ基又は1若しくは2個の炭素数1～5のアルキル基で置換されたアミノ基を示す。)で表される4-テトラヒドロピリジリミジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

CRFが関与すると考えられる疾患、例えばうつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患等に有効な化合物を提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア	FI フィンランド	LR リベリア	SK スロヴァキア
AM アルメニア	FR フランス	LS レソト	SL シェラ・レオネ
AT オーストリア	CA カナダ	LT リトアニア	SN セネガル
AU オーストラリア	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LV ラトヴィア	TD チャド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE ジョージア	MC モナコ	TG トーゴ
BB バルバドス	GH ガナ	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BE ベルギー	GM ガンビア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	ML マレディブ	TR トルコ
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサウ	MO モンゴ	TT トリニダード・トバゴ
BJ ベナン	GR ギリシャ	NP ネパール	UA ウクライナ
BR ブラジル	HR クロアチア	MN モンゴル	UG ウガンダ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MR モーリタニア	US 米国
CA カナダ	ID インドネシア	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MX メキシコ	VN ヴェトナム
CG コンゴ	IL イスラエル	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CH スイス	IS アイスランド	NL オランダ	ZW ジンバブエ
CI コートジボアール	IT イタリア	NO ノールウェー	
CM カメルーン	JP 日本	NZ ニュー・ゼーランド	
CN 中国	KE ケニア	PL ポーランド	
CU キューバ	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CY キプロス	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
CZ チェコ	KR 韓国	RU ロシア	
DE ドイツ	KZ カザフスタン	SD スーダン	

- 1 -

明 細 書

4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体

技術分野

本発明は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患などCorticotropin Releasing Factor (CRF) が関与しているとされる疾患の治療剤に関する。

背景技術

CRFは41個のアミノ酸から成るホルモンであり(Science, 213, 1394-1397, 1981; J. Neurosci., 7, 88-100, 1987)、ストレスに対する生体反応の中核的役割を果たしていることが示唆されている(Cell. Mol. Neurobiol., 14, 579-588, 1994; Endocrinol., 132, 723-728, 1994; Neuroendocrinol. 61, 445-452, 1995)。CRFは視床下部-下垂体-副腎系を介して末梢の免疫系、交感神経系に作用する経路と中枢神経系において神経伝達物質として機能する2つの経路がある(in Corticotropin Releasing Factor: Basic and Clinical Studies of a Neuropeptide, pp 29-52, 1990)。下垂体除去ラット及び正常ラットにCRFを脳室内投与すると両ラットで不安様症状(Pharmacol. Rev., 43, 425-473, 1991; Brain Res. Rev., 15, 71-100, 1990)が惹起される。すなわち、CRFは視床下部-下垂体-副腎系に対する関与と中枢神経系において神経伝達物質として機能する経路が考えられる。

CRFが関与した疾患は1991年 Owens 及び Nemeroff の総説(Pharmacol. Rev., 43, 425-474, 1991)にまとめられている。すなわち、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、炎症、免疫関連疾患などにCRFが関与している。最近ではてんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷にもCRFが関与していることが報告されている(Brain Res. 545, 339-342, 1991; Ann. Neurol. 31, 48-498,

- 2 -

1992; Dev. Brain Res. 91, 245-251, 1996; Brain Res. 744, 166-170, 1997)

ことより、CRF受容体拮抗薬はこれら疾患の治療剤として有用である。

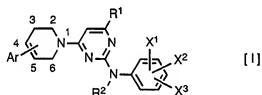
本発明の目的は、うつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患など、CRFが関与しているとされる疾患の治療剤又は予防剤に有効なCRF拮抗薬を提供することにある。

発明の開示

本発明者らは4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体について鋭意検討した結果、CRF受容体に高い親和性を示す4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体を見出し、本発明を完成した。

以下、本発明を説明する。

本発明は、式 [I]



(式中、Arはハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基及びトリフルオロメチル基から選択された1～3個で置換されたフェニル基、フェニル基、チエニル基又はフラニル基を示し、R¹は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、アミノ基又は1若しくは2個の炭素数1～5のアルキル基で置換されたアミノ基を示し、R²は炭素数1～5のアルキル基、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基又は炭素数2～5のアルキニル基を示し、X¹、X²及びX³は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～5のアルキルチオ基、アミノ基又は1若しくは2個の炭素数1～5のアルキル基で置換されたアミノ基を示す。) で表される4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体又はその医薬上許容される塩である。

本発明において、Arの置換位置はテトラヒドロピリジン環の4位又は5位である。ハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基及びトリフルオロメチル基から選択された1～3個で置換されたフェニル基とは、例えば2-フルオロフェニル基、3-フルオロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-クロロフェニル基、3-クロロフェニル基、4-クロロフェニル基、2-ブロモフェニル基、3-ブロモフェニル基、4-ブロモフェニル基、2-メチルフェニル基、3-メチルフェニル基、4-メチルフェニル基、2-メトキシフェニル基、3-メトキシフェニル基、4-メトキシフェニル基、3,4-ジフルオロフェニル基、3,5-ジフルオロフェニル基、2,4-ジフルオロフェニル基、3,4-ジクロロフェニル基、3,5-ジクロロフェニル基、3-トリフルオロメチルフェニル基などである。炭素数1～5のアルキル基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、ペンチル基、イソペンチル基などである。炭素数4～7のシクロアルキルアルキル基とはシクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロプロピルプロピル基などである。1若しくは2個の炭素数1～5のアルキル基で置換されたアミノ基とは、例えばメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基などである。炭素数2～5のアルキニル基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルキニル基を示し、例えばプロパルギル基、2-ブチニル基などである。ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。炭素数1～5のアルコキシ基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基などである。炭素数1～5のアルキルチオ基とは直鎖状又は分岐鎖状のアルキルチオ基を示し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基などである。

また、本発明における医薬上許容される塩とは、例えば硫酸、塩酸、燐酸などの鉱酸との塩、酢酸、シュウ酸、乳酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエ

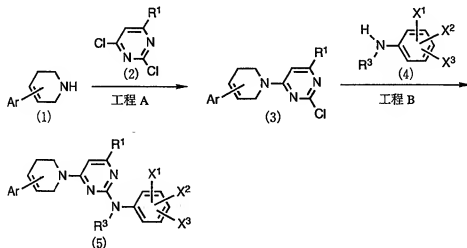
- 4 -

ン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩などである。

式〔I〕において好ましい置換基としては、 R^1 はメチル基、 R^2 はエチル基、シクロプロピルメチル基、アリル基又はプロパルギル基、 X^1 は水素原子、 X^2 はベンゼン環上の2位に置換したハロゲン原子又はメチルチオ基、 X^3 はベンゼン環上の4位に置換したイソプロピル基又はジメチルアミノ基を挙げることができる。更に、 A_r がテトラヒドロピリジン環の4位に置換した場合は A_r が1つのハロゲン原子で置換されたフェニル基が好ましく、 A_r がテトラヒドロピリジン環の5位に置換した場合は A_r が炭素数1～5のアルキル基で2位が置換されたフェニル基が好ましい。

式〔I〕の化合物は、以下の製造法によって製造することができる〔以下の反応式中、 A_r 、 R^1 、 R^2 、 X^1 、 X^2 及び X^3 は前記と同様であり、 R^3 は水素原子又は R^2 を示し、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって炭素数1～5のアルキル基を示すか、又は一緒になって隣接する酸素原子と共に1,2-エチレンジオキシ基若しくは1,3-プロピレンジオキシ基を示し、 R^4O 及び R^5O の結合位置は共に3位又は4位の同一炭素であることを示し、 X^4 は塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、 X^5 は水素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し、 Y はアシル基（アセチル基、ベンゾイル基など）、アルコキシカルボニル基（エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基など）、炭素数1～5のアルキル基又はベンジル基を示す。〕

<製造法1>

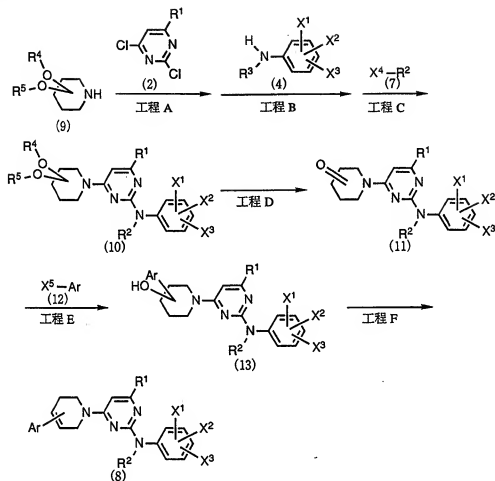


工程A：1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン化合物(1)を2, 4-ジクロロピリミジン化合物(2)と塩基の存在下、不活性溶媒中反応させ、式(3)の化合物を得る。ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム *tert*-ブトキサイド等のアルコラート類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、N, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、アセトニトリル、水、又はこれらの混合溶媒等である。

工程B：式(3)の化合物はアニリン化合物(4)と塩基の存在下又は非存在下、不活性溶媒中反応させ、本発明化合物(5)を得る。ここで塩基とは、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキサイド、ナトリウムエトキサイド、カリウム *tert*-ブトキサイド等のアルコラート類、ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等である。不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、例えばN, N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等である。

- 7 -

<製造法 3>



式(9)で示される化合物を出発原料としても本発明化合物を得ることができる。すなわち、式(9)で示される化合物と2,4-ジクロロピリミジン化合物(2)を原料とし、前記工程A、B、及び R^3 が水素原子であるときは続いて工程Cによってケタール化合物(10)を得ることができる。

工程D：次いで、ケタール化合物(10)は不活性溶媒中、酸と処理することによってケトン化合物(11)を与える。ここで不活性溶媒とは、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類、水、又はこれらの混合溶媒である。酸とは、例えば塩酸、臭化

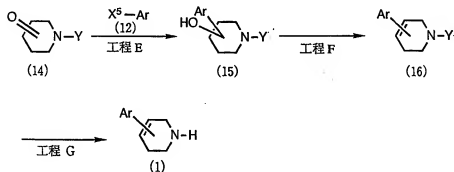
水素酸、硫酸等の無機酸、例えばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸類である。

工程E：ケトン化合物(11)と、式(12)の化合物及び金属試薬から得られる式(12)の化合物の金属化合物とを不活性溶媒中反応させて、アルコール化合物(13)を得る。ここで金属試薬とは、例えばマグネシウム、リチウム等の金属、例えばn-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、フェニルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド等の有機リチウム化合物等である。不活性溶媒とは、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばヘキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類等である。

工程F：次いで、アルコール化合物(13)を酸性条件下脱水するか、又はアルコール化合物(13)を活性体に変換後塩基性条件下反応させることによって、本発明化合物(8)を得ることができる。ここで酸性条件下の脱水とは、不活性溶媒として、例えばメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等のアルコール類、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばアセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、水、又はこれら混合溶媒を用い、酸として、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、例えば塩化水素、臭化水素等のハロゲン化水素類、例えばp-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸等の有機酸類を用いる反応であることを意味する。活性体とは、アルコール体(13)の水酸基のスルホンル体又はアシル体、又はアルコール体(13)の水酸基のハロゲン原子での置換体を意味する。これらの活性体は、不活性溶媒として、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化物、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等を用い、塩基として、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアミン類、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、例えばナトリウムア

ミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類等を用い、例えばメタンスルホニルクロライド、p-トルエンスルホニルクロライド等のスルホニルクロライド類、例えばアセチルクロライド等の有機カルボニルクロライド、例えば無水酢酸、無水トリフルオロ酢酸等の有機カルボン酸無水物、例えば塩化スルホニル、塩化ホスホリル等のハロゲン化剤等をアルコール体(13)と反応させて得られる。塩基性条件下反応するとは、前記アルコール化合物(13)の活性体を、不活性溶媒として、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の炭化水素類、例えばクロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化物、例えばN,N-ジメチルホルムアミド等のアミド類等を用い、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン等のアミン類、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基、例えばナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド等の金属アミド類、例えばカリウム tert-ブトキサイド等のアルコラート類等の塩基と作用させることを意味する。

なお、製造法1で用いた式(1)の化合物は公知であるか、又は式(14)のケトン化合物より以下に示す方法によって製造することができる。



ケトン化合物(14)の保護基Yがアルコキシカルボニル基、アシル基、スルホニル基の場合は、前記工程E及びFと同様の条件によって式(16)の化合物に導かれる。即ち、式(12)の化合物と金属試薬から得られる式(12)の化合物の金

属化合物とケトン化合物(14)とを反応させて得られるアルコール化合物(15)に、酸として例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸、トリフルオロ酢酸、蟻酸、メタンスルホン酸などの有機酸、塩化水素のジオキサン溶液又は酢酸エチル溶液などを用いた場合は、脱水反応と脱保護を同時に行なうかあるいは段階的に行なうことによってYが水素原子である式(16)の化合物〔すなわち、式(1)の化合物〕に変換される。この時最初に脱水反応のみ進行した場合、Yの脱保護を、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化バリウムなどの無機塩基等で行なっても同様にYが水素原子である式(16)の化合物に変換される。また、式(15)のアルコールを工程Fの場合と同様に活性体とした後に脱水した場合、保護基は前記酸又は塩基によって除かれる。

工程G：ケトン化合物(14)の保護基Yが炭素数1～5のアルキル基又はベンジル基の場合は、工程E及びFを経た後、この保護基は例えばクロロ蟻酸エチル等のハロ蟻酸アルキルと例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基又は例えばトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下又は非存在下反応し、アルコキシカルボニル基に変換後、前記と同様に塩基又は酸の条件下で脱保護し、式(1)で示される化合物に誘導することができる。

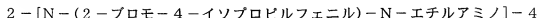
本発明の化合物は、CRFが関与しているとされる疾患の治療剤又は予防剤として有用である。この目的のためには、本発明の化合物を常用の増量剤、結合剤、崩壊剤、pH調節剤、溶解剤などを添加し、常用の製剤技術によって錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、粉剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤などに調製することができる。

本発明の化合物は、成人の患者に対して0.1～500mg/日を1日1回又は数回に分けて経口又は非経口で投与することができる。この投与量は疾患の種類、患者の年齢、体重、症状により適宜増減することができる。

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例及び試験例を示し本発明を具体的に説明する。

実施例1



-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-6-メチル
ピリミジン塩酸塩の合成

(1) 2, 4-ジクロロ-6-メチルピリミジン 415 mg をエタノール 4 ml に溶解し氷水にて冷却した。この溶液に 4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン塩酸塩 503 mg とジイソプロピルエチルアミン 664 mg を加え、水冷下一夜攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル抽出した。抽出液は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝10：1～3：1）にて精製し、結晶として 4-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2-クロロ-6-メチルピリミジン 491 mg を得た。

(2) 4-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2-クロロ-6-メチルピリミジン 466 mg、2-ブロモ-4-イソプロピルアニリン塩酸塩 408 mg 及びジイソプロピルエチルアミン 232 mg をエチレングリコール 5 ml 中で 1 時間加熱環流した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル抽出した。抽出液は水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）にて精製し、アモルファスとして 2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)アミノ]-4-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-6-メチルピリミジンを 458 mg を得た。

(3) 2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)アミノ]-4-(4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン 453 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、60% 水素化ナトリウム／オイル 51 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。この混合物にヨウ化エチル 214 mg を加え、一夜室温にて攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチル抽出した。抽出液は水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝8：1）にて精製した。得ら

れたフリーアミン体はメタノール中4規定塩化水素／酢酸エチル処理により塩酸塩とし、エーテルより結晶化し、2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-(4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン塩酸塩325mgを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に記した。

実施例2

2-[N-(2,4-ジメトキシフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジンの合成

実施例1と同様にして、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジンと4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジンより得られた4-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-2-クロロ-6-メチルピリミジン500mg、N-エチル-2,4-ジメトキシアニリン281mgをエチレングリコール2ml中1.5時間170℃に加熱した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル抽出した。抽出液は水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製後、ジエチルエーテルより再結晶し2-[N-(2,4-ジメトキシフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(3,4-ジクロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジンを360mgを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に記した。

実施例3

2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(3-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン塩酸塩の合成

(1) 実施例1と同様にして、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジンと4-(1,3-ジオキサラン-2-イル)ピペリジンより得られた2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(1,3-ジオキソ

ラン-2-イル)ピペリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン 14.25 g をテトラヒドロフラン 75 ml に溶解し、4 規定塩酸 75 ml を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応溶液を約 80 ml まで減圧下濃縮し、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル抽出した。抽出液は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝7：1～6：1）にて精製し、油状の 2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-6-メチル-4-(4-オキソピペリジン-1-イル)ピリミジン 12.93 g を得た。

(2) 3-ブロモクロロベンゼン 427 mg、マグネシウム 27 mg と微量のヨウ素をテトラヒドロフラン 5 ml 中 1 時間加熱環流した。この反応液を氷冷下冷却後、2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-6-メチル-4-(4-オキソピペリジン-1-イル)ピリミジン 321 mg のテトラヒドロフラン 3 ml の溶液中に滴下し、氷冷下 1 時間続いて室温で 1 時間攪拌した。再び反応液を氷冷下冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下し、室温で 10 分間攪拌後、酢酸エチルにて抽出した。抽出液は飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）にて精製し、2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン 238 mg を得た。

(3) 2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン 170 mg にトリフルオロ酢酸 1.25 ml を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチル抽出した。抽出液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキ

サン：酢酸エチル＝7：1）にて精製した。得られたフリーアミン体はメタノール中4規定塩化水素／酢酸エチル処理により塩酸塩とし、イソプロパノール－ジイソプロピルエーテルより再結晶し、2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(3-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン塩酸塩131mgを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に記した。

実施例4

2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(フラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジンの合成

(1) フラン136mgのテトラヒドロフラン1mlの溶液に1.63Mのn-ブチルリチウムのn-ヘキサン溶液0.9mlを、-15℃に冷却下10分間で滴下し、5℃で20分間攪拌した。この反応液に2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-6-メチル-4-(4-オキシペリジン-1-イル)ピリミジン432mgのテトラヒドロフラン2mlの溶液を-15℃に冷却下10分間で滴下し、-15℃～0℃で30分間攪拌した。更に室温で1時間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液を氷冷下滴下し、酢酸エチル抽出した。抽出液は飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(フラン-2-イル)-4-ヒドロキシペリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン279mgを得た。

(2) 2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(フラン-2-イル)-4-ヒドロキシペリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン104mg、トリエチルアミン85mg及び4-ジメチルアミノピリジン13mgのジクロロメタン1mlの溶液に、メタンスルホニルクロライド48mgのジクロロメタン0.5mlの溶液を氷冷下滴下し、15分間攪拌後、

更に室温で2時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル抽出した。抽出液は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）にて精製し、2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(フラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン70mgを得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に記した。

実施例5

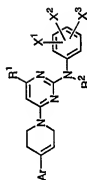
2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(チオフェン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジンの合成

(1) チオフェン168mg及び2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-6-メチル-4-(4-オキシペリジン-1-イル)ピリミジン432mgを用い実施例4の(1)と同様の操作にて2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(チオフェン-2-イル)-4-ヒドロキシペリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン228mgを得た。

(2) 2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(チオフェン-2-イル)-4-ヒドロキシペリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン166mgを99%酢酸0.5ml中室温で2時間攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル抽出した。抽出液は飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水にて順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝5：1）にて精製し、2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[4-(チオフェン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン132mgを得た。

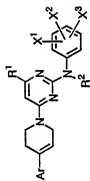
本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表1に記した。

表 1



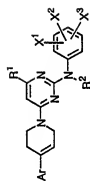
Comp. No. *	Exp. No. **	A r	X¹	X²	X³	R¹	R²	塩	m. p. (Recry. Sol. **)	(°C)
1-01	1	Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	123. 5-126. 5(Et, O*)	
1-02	1	3-F-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	117. 5-120. 0(AcOEt*)	
1-03	1	3-F-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	CH≡C-CH₃	HCl	118. 5-123. 5(AcOEt/PE*)	
1-04	1	3-F-Ph	2-Br	4-t-Bu	H	Me	Et	HCl	137. 0-142. 0(IPA/PE)	
1-05	1	3-F-Ph	2-I	4-i-Pr	H	Me	Et	H₂SO₄	248. 0-249. 0(EtOH)	
1-06	1	3-F-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	125. 0-128. 0(IPA/PE)	
1-07	2	3-F-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	c-PrCH₃	HCl	164. 0-174. 0(AcOEt)	
1-08	1	3-F-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	CH≡C-CH₃	HCl	92. 0-95. 0(AcOEt/Et, O*)	
1-09	1	3-F-Ph	2-MeS	4-t-Bu	H	Me	Et	HCl	144. 0-148. 0(AcOEt)	
1-10	1	3-F-Ph	2-EtS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	138. 0-140. 5(AcOEt*)	
1-11	1	3-F-Ph	2-i-PrS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	112. 0-117. 0(AcOEt/Et, O*)	
1-12	1	3-F-Ph	2-Br	4-Me, N	H	Me	Et	HCl	116. 0-119. 0(AcOEt*)	
1-13	2	3-F-Ph	2-MeO	4-MeO	H	Me	Et	-	127. 0-129. 0(Et, O)	
1-14	2	3-F-Ph	2-Me	4-Me	6-Me	Me	Et	HCl	126. 5-129. 0(AcOEt/PE*)	
1-15	3	4-F-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	183. 0-185. 0(IPA/PE)	
1-16	1	4-F-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	136. 0-139. 0(IPA/PE)	
1-17	1	4-F-Ph	2-Br	4-Me, N	H	Me	Et	HCl	121. 5-124. 0(IPA/PE)	
1-18	2	4-F-Ph	2-MeO	4-MeO	H	Me	Et	-	181. 5-182. 5(AcOEt)	
1-19	2	4-F-Ph	2-Me	4-Me	6-Me	Me	Et	HCl	131. 0-134. 0(IPA/PE)	
1-20	3	3, 4-F₂-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	173. 0-174. 0(IPA/PE)	
1-21	1	3, 4-F₂-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	128. 5-131. 5(IPA/PE)	
1-22	1	3, 4-F₂-Ph	2-Br	4-Me, N	H	Me	Et	-	108. 0-111. 0(IPA/PE)	

表1 (続き)



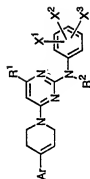
Comp. No.	Exp. No.	A _r	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	塩	m. p. (Recry. Sol.) ^(*) (°C)
1-23	2	3, 4-F ₂ -Ph	2-MeO	4-MeO	H	Me	Et	-	162.0-162.5 (AcOEt)
1-24	2	3, 4-F ₂ -Ph	2-Me	4-Me	6-Me	Me	Et	HCl	128.0-130.5 (IPA/IPE)
1-25	1	3, 5-F ₂ -Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	126.0-131.0 (EtOH/IPE)
1-26	1	3, 5-F ₂ -Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	127.5-132.0 (AcOEt ^(*))
1-27	1	3, 5-F ₂ -Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	CH=CH ₂	HCl	115.0-120.0 (AcOEt/Et ₂ O ^(*))
1-28	1	3-Cl-Ph	2-Br	4-Me	H	Me	Et	HCl	140.0-140.5 (IPA/IPE)
1-29	1	3-Cl-Ph	2-Br	4-n-Pr	H	Me	Et	HCl	156.0-156.5 (IPA/IPE)
1-30	3	3-Cl-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	173.5-175.0 (IPA/IPE)
1-31	1	3-Cl-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	CH=CH ₂	HCl	113.0-118.0 (AcOEt/IPE ^(*))
1-32	1	3-Cl-Ph	2-Br	4-i-Bu	H	Me	Et	HCl	145.0-150.0 (IPA/IPE)
1-33	1	3-Cl-Ph	2-Br	4-Me, N	H	Me	Et	-	アモルファス ^(*)
1-34	1	3-Cl-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	124.5-127.5 (IPA/IPE)
1-35	2	3-Cl-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	c-PrCH ₂	HCl	163.5-173.5 (AcOEt)
1-36	1	3-Cl-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	CH=CH ₂	HCl	105.0-110.0 (AcOEt/IPE ^(*))
1-37	1	3-Cl-Ph	2-Me	4-Et, N	H	Me	Et	2HCl	アモルファス ^(*)
1-38	2	3-Cl-Ph	2-MeO	4-MeO	H	Me	Et	-	133.0-134.5 (Et ₂ O)
1-39	2	3-Cl-Ph	2-Me	4-Me	6-Me	Me	Et	HCl	120.0-122.5 (IPA/IPE)
1-40	1	4-Cl-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Me	HCl	106.0-109.0 (AcOEt ^(*))
1-41	1	4-Cl-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	-	91.0-92.0 (Hex)
1-42	1	4-Cl-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	n-Pr	HCl	137.0-140.0 (AcOEt ^(*))
1-43	1	4-Cl-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	n-Pen	HCl	118.0-120.5 (AcOEt ^(*))
1-44	1	4-Cl-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	i-Bu	HCl	124.0-127.0 (AcOEt ^(*))

表1 (続吉)



Comp. No.	Exp. No.	Ar	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	塩	m. p. (Recry. Sol.) ^{*)} (°C)
1-45	1	4-Cl-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	CH ₂ =CH-CH ₂	HCl	109. 0-112. 0 (AcOEt ^{*)})
1-46	1	4-Cl-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	CH=C-CH ₂	HCl	120. 5-123. 0 (AcOEt ^{*)})
1-47	1	4-Cl-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	H	Et	-	アモルファス ^{*)}
1-48	1	4-Cl-Ph	2-Br	4-c-Pen	H	Me	Et	HCl	138. 0-138. 0 (EtOH/IPE)
1-49	1	4-Cl-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	i-Pr	Et	-	アモルファス ^{*)}
1-50	1	4-Cl-Ph	2-MeS	4-n-Pr	H	Me	Et	HCl	125. 0-128. 5 (AcOEt ^{*)})
1-51	1	4-Cl-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	134. 5-135. 0 (AcOEt ^{*)})
1-52	1	4-Cl-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	CH=C-CH ₂	HCl	111. 0-115. 5 (AcOEt/Et ^{*)})
1-53	1	4-Cl-Ph	2-MeS	4-n-Bu	H	Me	Et	HCl	120. 0-128. 0 (AcOEt ^{*)})
1-54	2	4-Cl-Ph	2-MeS	4-c-Pen	H	Me	Et	HCl	131. 5-136. 5 (EtOH/IPE)
1-55	1	4-Cl-Ph	2-Br	4-Me ₂ N	H	Me	Et	HCl	115. 5-118. 5 (IPA/IPE)
1-56	1	4-Cl-Ph	2-Cl	4-Cl	H	Me	Et	HCl	112. 0-114. 0 (IPA/IPE)
1-57	1	4-Cl-Ph	2-Br	4-Br	H	Me	Et	HCl	111. 0-114. 0 (IPA/IPE)
1-58	2	4-Cl-Ph	2-MeO	4-MeO	H	Me	Et	-	159. 0-159. 5 (Et ^{*)})
1-59	2	4-Cl-Ph	2-Me	4-Me	6-Me	Me	Et	HCl	125. 0-127. 0 (IPA/IPE)
1-60	1	4-Br-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	118. 5-121. 5 (IPA)
1-61	1	3, 4-Cl ₂ -Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	126. 5-129. 5 (IPA/IPE)
1-62	1	3, 4-Cl ₂ -Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	116. 5-119. 0 (IPA/IPE)
1-63	1	3, 4-Cl ₂ -Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	CH=C-CH ₂	HCl	122. 5-127. 5 (AcOEt/Et ^{*)})
1-64	2	3, 4-Cl ₂ -Ph	2-MeO	4-MeO	H	Me	Et	-	154. 0-155. 5 (Et ^{*)})
1-65	2	3, 4-Cl ₂ -Ph	2-Me	4-Me	6-Me	Me	Et	HCl	115. 0-118. 0 (AcOEt/Et ^{*)})
1-66	1	3-CF ₃ -Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	127. 0-130. 0 (IPA/IPE)

表 1 (続き)



Comp. No.*1	Exp. No.*2	Ar	X¹	X²	X³	R¹	R²	媒	m. p. (Recry. Sol.*3) (°C)
1-67	1	3-CF₃-Ph	2-Br	4-Me-N	H	Me	Et	HCl	106.5-109.5 (IPA/PE)
1-68	1	3-CF₃-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	115.0-117.5 (IPA/PE)
1-69	1	3-CF₃-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	CH=C-CH₃	HCl	106.5-111.5 (AcOEt/Et₂O**)
1-70	2	3-CF₃-Ph	2-MeO	4-MeO	H	Me	Et	HCl	108.0-110.0 (IPA/PE)
1-71	2	3-CF₃-Ph	2-Me	4-Me	6-Me	Me	Et	HCl	107.5-110.0 (Et₂O*)
1-72	3	2-Me-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	176.5-179.0 (IPA/PE)
1-73	3	3-Me-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	162.0-165.0 (IPA/PE)
1-74	3	4-Me-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	161.0-164.0 (IPA/PE)
1-75	3	2-MeO-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	160.0-160.5 (IPA/PE)
1-76	3	3-MeO-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	149.0-152.0 (IPA/PE)
1-77	3	4-MeO-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl	134.5-135.0 (IPA/PE)
1-78	5	2-Thi**	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	-	アモルファス**
1-79	4	2-Fur**1	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	-	アモルファス**

*1: 化合物番号。

*2: 合成に用いた実施例番号。

*3: 再結晶溶媒; Et, O = ジエチルエーテル, IPA = イソプロパノール, IPE = ジイソプロピルエーテル, AcOEt = 酢酸エーテル, Hex = ヘキサン。

*4: 結晶化溶媒。

表 I (続き)

- *5: NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.20 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.22 (3H, s), 2.40-2.61 (2H, m), 2.98 (6H, S), 3.52-4.28 (6H, m), 5.79 (1H, s), 6.10 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=8.8, 2.9 Hz), 6.99 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.19-7.42 (4H, m).
EIMS m/e: 525 (M⁺), 446 (100%).
- *6: NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.00-1.67 (9H, m), 1.80-3.00 (8H, m), 3.00-4.40 (10H, m), 5.75-8.10 (9H, m).
EIMS m/e: 489 (M⁺), 100%.
- *7: NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.18-1.33 (3H, m), 1.27 (6H, d, J=6.8 Hz), 2.45-2.63 (2H, m), 2.91 (1H, sept, J=7.0 Hz), 3.50-4.30 (6H, m), 5.92 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.04-6.16 (1H, m), 7.14-7.26 (2H, m), 7.31 (4H, s), 7.50-7.56 (1H, m), 7.96 (1H, d, J=6.0 Hz).
FABMS m/e: 511 (M⁺, 100%).
- *8: NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.17 (6H, br d, J=6.6 Hz), 1.24 (3H, t, J=7.0), 1.28 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.40-2.75 (3H, m), 2.92 (1H, sept, J=7.0 Hz), 3.50-4.28 (6H, m), 5.79 (1H, s), 6.00-6.11 (1H, m), 7.11-7.24 (2H, m), 7.30 (4H, s), 7.50 (1H, s).
EIMS m/e: 552 (M⁺), 473 (100%).
- *9: 2-Thienyl
- *10: NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.28 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.21 (3H, s), 2.43-2.60 (2H, m), 2.93 (1H, sept, J=7.0 Hz), 3.60-4.30 (6H, m), 5.80 (1H, s), 6.03-6.15 (1H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.10-7.20 (3H, m), 7.51 (1H, s).
CIMS m/e: 497 (M⁺, 100%).
- *11: 2-Furyl
- *12: NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.21 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.28 (6H, d, J=6.9 Hz), 2.21 (3H, s), 2.31-2.47 (2H, m), 2.92 (1H, sept, J=6.9 Hz), 3.55-4.30 (6H, m), 5.79 (1H, s), 6.13-6.25 (2H, m), 6.37 (1H, dd, J=3.3, 1.8 Hz), 7.13-7.20 (2H, m), 7.34 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.51 (1H, s).
FABMS m/e: 481 (M⁺, 100%).

実施例 6

2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-(5-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン塩酸塩の合成

(1) N-tert-ブトキシカルボニル-3-オキソピペリジン5.00gのテトラヒドロフラン10mlの溶液を、プロモベンゼン4.73gとマグネシウム0.79gをテトラヒドロフラン50ml中で調製したグリニャール試薬の溶液に氷冷下滴下した。室温で1時間攪拌後、氷冷した反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液100mlを滴下した。この反応混合物を酢酸エチル抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=3：1）にて精製し、N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-フェニルピペリジン4.21gを得た。

(2) N-tert-ブトキシカルボニル-3-ヒドロキシ-3-フェニルピペリジン3.63gにトリフルオロ酢酸49.2mlを加え、室温で1夜攪拌後更に5時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をジクロロメタン10mlに溶解後、4規定塩化水素/ジオキサン6mlを加え、再び減圧下濃縮した。

この残渣をエタノール35mlに溶解し、ジイソプロピルエチルアミン5.16gと2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン2.60mgを加え、氷冷下一夜攪拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル抽出した。抽出液は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン：酢酸エチル=3：1）にて精製し、結晶として4-(5-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2-クロロ-6-メチルピリミジン2.17mgを得た。

(3) 4-(5-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-2-クロロ-6-メチルピリミジン1.10g、2-ブロモ-4-イソプロピルアニリン塩酸塩0.97g及びジイソプロピルエチルアミン0.50gをエチレング

リコール 5 ml 中 1 時間加熱環流した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル抽出した。抽出液は水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）にて精製し、アモルファスとして 2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)アミノ]-4-(5-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-6-メチルピリミジンを 1.32 g を得た。

(4) 2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)アミノ]-4-(5-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン 1.21 g を N,N-ジメチルホルムアミド 12 ml に溶解し、60%水素化ナトリウム/オイル 136 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。この混合物にヨウ化エチル 570 mg を加え、一夜室温にて攪拌した。反応溶液を水に注ぎ、酢酸エチル抽出した。抽出液は水、飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：アセトン＝9：1）にて精製した。得られたフリーアミン体はメタノール中 4 規定塩化水素/酢酸エチル処理により塩酸塩とし、エーテルより結晶化し、2-[N-(2-ブロモ-4-イソプロピルフェニル)-N-エチルアミノ]-4-(5-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)-6-メチルピリミジン塩酸塩 1.02 g を得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表 2 に記した。

実施例 7

2-[N-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[5-(2-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン塩酸塩の合成

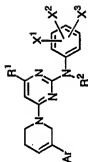
実施例 6 と同様にして N-t-ブトキシカルボニル-3-オキシペリジン、2-メチルフェニルマグネシウムブロマイド、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジンより得られた 4-[5-(2-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-2-クロロ-6-メチルピリミジン 905 mg、N-エチル-4-イソプロピル-2-メチルチオアニリン 632 mg をエチレングリコ

- 23 -

ール 10 ml 中 1.5 時間 170℃ に加熱した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルム抽出した。抽出液は飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル＝10：1～4：1）にて精製した。得られたフリーアミン体はジクロロメタン中 4 規定塩化水素／酢酸エチル処理により塩酸塩とし、酢酸エチル：エーテルより再結晶し、2-[N-(4-イソプロピル-2-メチルチオフェニル)-N-エチルアミノ]-4-[5-(2-メチルフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル]-6-メチルピリミジン塩酸塩 1.05 g を得た。

本化合物及び同様にして得た化合物の構造と物性データを表 2 に記した。

表 2



Comp. No.	Exp. No.	A ¹	X ¹	X ²	X ³	R ¹	R ²	塩	m. p. (Recry. Sol.) ^{*)} (°C)
2-01	6	Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 137. 5-143. 5 (IPA/PE)	
2-02	6	3-F-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 167. 0-171. 0 (IPA/PE)	
2-03	6	3-F-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 140. 0-142. 0 (AcOEt/Et ₂ O)	
2-04	6	4-F-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 121. 5-122. 5 (IPA/PE)	
2-05	6	4-F-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 144. 0-146. 5 (AcOEt/Et ₂ O)	
2-06	6	4-F-Ph	2-Br	4-Me ₂ N	H	Me	Et	HCl 115. 0-120. 0 (IPA/Hex ^{*)})	
2-07	6	4-F-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	CH ₂ -CH ₃	- 100. 5-102. 0 (PE)	
2-08	6	3-Cl-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 165. 0-169. 5 (IPA/PE)	
2-09	6	3-Cl-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 140. 5-146. 5 (AcOEt/Et ₂ O)	
2-10	6	4-Cl-Ph	2-Br	4-i-Pr	H	Me	Et	-	7-モルブラス ^{*)}
2-11	6	4-Cl-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 135. 5-140. 0 (AcOEt/Et ₂ O ^{*)})	
2-12	7	3, 4-F ₂ -Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 127. 5-130. 0 (IPA/PE)	
2-13	7	3, 5-F ₂ -Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 131. 5-135. 0 (AcOEt/Et ₂ O ^{*)})	
2-14	7	3, 4-Cl ₂ -Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 106. 0-109. 0 (AcOEt ^{*)})	
2-15	7	2-Me-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 128. 0-131. 5 (AcOEt/Et ₂ O ^{*)})	
2-16	7	2-Et-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 142. 0-146. 0 (AcOEt/Et ₂ O)	
2-17	7	2-Et-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 136. 0-140. 0 (AcOEt/Et ₂ O)	
2-18	7	3-Me-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 116. 5-119. 0 (AcOEt/Et ₂ O ^{*)})	
2-19	7	4-Me-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 147. 5-151. 5 (IPA/AcOEt ^{*)})	
2-20	7	4-MeO-Ph	2-MeS	4-i-Pr	H	Me	Et	HCl 110. 5-115. 0 (IPA/PE ^{*)})	

表 2 (続き)

- * 1 : 化合物番号.
 - * 2 : 合成に用いた実施例番号.
 - * 3 : 再結晶溶媒; EtO = ジエチルエーテル, IPA = イソプロパノール, IPE = ジイソプロピルエーテル, AcOE t = 酢酸エチル, Hex = ヘキサン.
 - * 4 : 結晶化溶媒.
 - * 5 : NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1. 21 (3H, t, J = 7. 1 Hz), 1. 26 (6H, d, J = 6. 9 Hz), 2. 13 - 2. 37 (5H, m), 2. 91 (1H, sept, J = 6. 8 Hz), 3. 40 - 4. 28 (6H, m), 5. 85 (1H, m), 6. 14 (1H, s), 7. 10 - 7. 35 (6H, m), 7. 48 (1H, s).
- SIMS m/e: 525 (MH⁺).

試験例〔CRF受容体結合実験〕

受容体標品としてラット前頭皮質膜を用いた。

^{125}I 標識リガンドとして ^{125}I -CRF を用いた。

^{125}I 標識リガンドを用いた結合反応は、The Journal of Neuroscience, 7, 88 (1987年)に記載された以下の方法で行った。

受容体膜標品の調製：ラット前頭皮質を 10 mM MgCl_2 及び 2 mM EDTA を含む 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.0) でホモジナイズし、48,000 $\times g$ で遠心分離し、沈渣をトリス塩酸緩衝液で1度洗浄した。沈渣を 10 mM MgCl_2 、2 mM EDTA、0.1% ウシ血清アルブミン及び 100 カリクレインユニット/ml アプロチニンを含む 50 mM トリス塩酸緩衝液 (pH 7.0) に懸濁し、膜標品とした。

CRF 受容体結合実験：膜標品 (0.3 mg タンパク質/ml)、 ^{125}I -CRF (0.2 nM) 及び被験薬を、25℃で2時間反応させた。反応終了後、0.3% ポリエチレニミンで処理したガラスフィルター (GF/C) に吸引濾過し、ガラスフィルターを 0.01% Triton X-100 を含むリン酸緩衝化生理食塩水で3度洗浄した。洗浄後、濾紙の放射能をガンマカウンタにて測定した。

1 μM CRF 存在下で反応を行った時の結合量を、 ^{125}I -CRF の非特異結合とし、総結合と非特異結合との差を特異結合とした。一定濃度 (0.2 nM) の ^{125}I -CRF と濃度を変えた被験薬を上記の条件で反応させることで抑制曲線を得、この抑制曲線から ^{125}I -CRF 結合を 50% 抑制する被験薬の濃度 (IC_{50}) を求め、結果を表3に示した。

表3

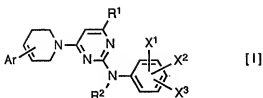
Comp. No.	I C ₅₀ (nM)	Comp. No.	I C ₅₀ (nM)
1-01	66.08	1-55	45.35
1-02	22.05	1-57	65.79
1-03	32.25	1-61	67.34
1-05	27.59	1-62	31.99
1-06	10.48	1-66	46.42
1-08	89.02	1-67	61.36
1-12	38.54	1-68	38.54
1-14	73.91	1-71	55.91
1-15	79.25	1-73	65.79
1-16	81.11	1-74	62.87
1-17	73.91	1-77	82.36
1-20	49.77	1-78	52.20
1-21	81.11	1-79	44.47
1-22	89.02	2-01	89.02
1-25	46.42	2-02	96.17
1-26	35.11	2-03	82.27
1-27	12.64	2-04	82.27
1-30	24.80	2-05	27.59
1-31	96.18	2-06	96.17
1-33	55.91	2-07	20.19
1-34	20.09	2-09	97.70
1-36	51.51	2-13	82.27
1-41	38.92	2-15	10.81
1-46	31.26	2-18	70.38
1-51	21.54	2-19	70.38
1-54	65.79		

産業上の利用可能性

本発明により、CRF受容体に高い親和性を示す化合物が提供された。これらの化合物はCRFが関与すると考えられる疾患、例えばうつ症、不安症、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、摂食障害、高血圧、消化器疾患、薬物依存症、てんかん、脳梗塞、脳虚血、脳浮腫、頭部外傷、炎症、免疫関連疾患等に有効である。

請 求 の 範 囲

1. 式 [I]



(式中、Arはハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基及びトリフルオロメチル基から選択された1～3個で置換されたフェニル基、フェニル基、チエニル基又はフラニル基を示し、R¹は水素原子、炭素数1～5のアルキル基、アミノ基又は1若しくは2個の炭素数1～5のアルキル基で置換されたアミノ基を示し、R²は炭素数1～5のアルキル基、炭素数4～7のシクロアルキルアルキル基、炭素数2～5のアルケニル基又は炭素数2～5のアルキニル基を示し、X¹、X²及びX³は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基、炭素数1～5のアルキルチオ基、アミノ基又は1若しくは2個の炭素数1～5のアルキル基で置換されたアミノ基を示す。)で表される4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

2. 式 [I] において、Arがテトラヒドロピリジン環の4位に置換し、Arがハロゲン原子、炭素数1～5のアルキル基、炭素数1～5のアルコキシ基及びトリフルオロメチル基から選択された1～3個で置換されたフェニル基、フェニル基、チエニル基又はフラニル基であり、R¹がメチル基であり、R²がエチル基、シクロプロピルメチル基、アリル基又はプロパルギル基であり、X¹が水素原子であり、X²がベンゼン環の2位に置換したハロゲン原子又はメチルチオ基であり、X³がベンゼン環の4位に置換したイソプロピル基又はジメチルアミノ基である請求の範囲1記載の4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

3. 式 [I] において、A r がテトラヒドロピリジン環の 5 位に置換し、A r がハロゲン原子、炭素数 1 ～ 5 のアルキル基、炭素数 1 ～ 5 のアルコキシ基及びトリフルオロメチル基から選択された 1 ～ 3 個で置換されたフェニル基、フェニル基、チエニル基又はフラニル基であり、R¹がメチル基であり、R²がエチル基、シクロプロピルメチル基、アリル基又はプロパルギル基であり、X¹が水素原子であり、X²がベンゼン環の 2 位に置換したハロゲン原子又はメチルチオ基であり、X³がベンゼン環の 4 位に置換したイソプロピル基又はジメチルアミノ基である請求の範囲 1 記載の 4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

4. A r がハロゲン原子で置換されたフェニル基である請求の範囲 2 記載の 4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

5. A r が炭素数 1 ～ 5 のアルキル基で置換されたフェニル基である請求の範囲 3 記載の 4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体又はその医薬上許容される塩。

6. 請求の範囲 1 ～ 5 のいずれか記載の 4-テトラヒドロピリジルピリミジン誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分とする C R F 受容体拮抗剤。

7. 請求の範囲 1 ～ 5 のいずれか記載の 4-テトラヒドロピリジンピリミジン誘導体又はその医薬上許容される塩の C R F 受容体拮抗剤としての使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01330

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl.⁶ C07D401/04, A61K31/505

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl.⁶ C07D401/04, A61K31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 95/33750, A1 (Pfizer Inc.), December 14, 1995 (14. 12. 95), Claims & AU, 9524530, A & BR, 9502708, A & ZA, 9504677, A & FI, 9604894, A & NO, 9604237, A & EP, 764166, A1 & JP, 9-507249, A	1-6
A	WO, 95/33727, A1 (Pfizer Inc.), December 14, 1995 (14. 12. 95), Claims & AU, 9522654, A & ZA, 9504598, A & FI, 9604893, A & NO, 9605209, A & EP, 764153, A & JP, 9-506632, A	1-6
A	JP, 8-500121, A (Pfizer Inc.), January 9, 1996 (09. 01. 96), Claims & WO, 94/13661, A1 & FI, 9305672, A & AU, 9351413, A & TW, 237455, A & ZA, 9309406, A & NO, 9502397, A & EP, 674631, A1 & CZ, 9501582, A & NZ, 256620, A & CN, 1093363, A & US, 5705646, A	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
June 4, 1998 (04. 06. 98)

Date of mailing of the international search report
June 16, 1998 (16. 06. 98)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01330

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 7-509725, A (Pfizer Inc.), October 26, 1995 (26. 10. 95), Claims & WO, 94/13643, A1 & FI, 9305674, A & AU, 9454548, A & TW, 238303, A & ZA, 9309404, A & NO, 9502395, A & EP, 674624, A1 & CZ, 9501585, A & NZ, 257770, A & CN, 1092768, A & US, 5712303, A	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/01330

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The invention as set forth in claim 7 corresponds to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl¹ C07D401/04, A61K31/505

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int.Cl¹ C07D401/04, A61K31/505

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CA, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO, 95/33750, A1 (ファイバー・インコーポレーテッド), 14. 12月. 1995 (14. 12. 95), 請求の範囲&AU, 95 24530, A&BR, 9502708, A&ZA, 9504677, A&FI, 9604894, A&NO, 9604237, A&EP, 764166, A1&JP, 9-507249, A	1-6
A	WO, 95/33727, A1 (ファイバー・インコーポレーテッド), 14. 12月. 1995 (14. 12. 95), 請求の範囲&AU, 95 22654, A&ZA, 9504598, A&FI, 9604893, A&NO, 9605209, A&EP, 764153, A&JP, 9-506632, A	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般の技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

04. 06. 98

国際調査報告の発送日

16.06.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保

印

4C 9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 8-500121, A (ファイバーインコーポレーテッド), 9. 1 月. 1996 (09. 01. 96), 請求の範囲&WO, 94/1 3661, A1&FI, 9305672, A&AU, 935141 3, A&TW, 237455, A&ZA, 9309406, A&N O, 9502397, A&EP, 674631, A1&CZ, 95 01582, A&NZ, 256620, A&CN, 109336 3, A&US, 5705646, A	1-6
A	JP, 7-509725, A (ファイバーインコーポレーテッド), 26. 1 0月. 1995 (26. 10. 95), 請求の範囲&WO, 94/ 13643, A1&FI, 9305674, A&AU, 94545 48, A&TW, 238303, A&ZA, 9309404, A& NO, 9502395, A&EP, 674624, A1&CZ, 9 501585, A&NZ, 257770, A&CN, 109276 8, A&US, 5712303, A	1-6

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 1 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 7 に記載された発明は、人の身体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。